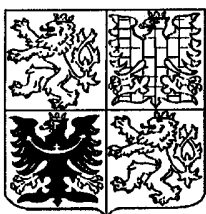


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

- (22) 27.10.92
(32) 27.10.92, 30.10.91
(31) 92GB/9201968, 91/9122988
(33) WO, GB
(40) 16.02.94

(21) 1272-93

(13) A3

5(51)

C 07 D 453/02

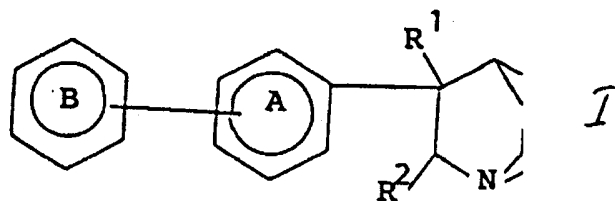
A 61 K 31/435

(71) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, London, GB;

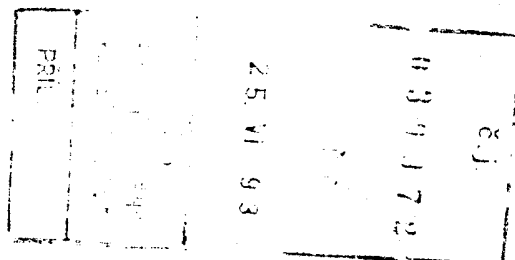
(72) Brown George Robert, Wilmslow, GB;
Harrison Peter John, Macclesfield, GB;
Mallion Keith Blakeney, Knutsford, GB;

(54) Bifenyllylchinuklidiny, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice tyto sloučeniny obsahující

(57) Bifenyllylchinuklidinové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku nebo hydroxy-skupinu, R^2 znamená atom vodíku nebo R^1 a R^2 jsou spojené dohromady tak, že $CR^1 - CR^2$ znamená dvojnou vazbu a jeden nebo oba kruhy A a B mohou být případně nesubstituované nebo nezávisle substituované jedním nebo několika substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, karboxylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, (1-6C)alkylovou skupinu, (1-6C)alkoxylovou skupinu, (1-6C)alkylaminovou skupinu, di-/(1-6C)alkyl/aminovou skupinu, N-/(1-6C)-alkyl/karbamoylovou skupinu, N,N-di/(1-5C)alkylkarbamoylovou skupinu, (1-6C)-alkoxy-karbonylovou skupinu, (1-6C)alkylthio-skupinu, (1-6C)-alkylsulfinylovou skupinu, (1-6C)alkylsulfonylovou skupinu a halogen- (1-6C)alkylovou skupinu a jejich farmaceuticky přijatelné soli jsou inhibitory skvalen syntetázy a jsou tudíž užitečné při léčení nemocí a stavů, jakými jsou hypercholesterolemie, ateroskleróza a fungální onemocnění. Jsou popsány způsoby přípravy těchto sloučenin a farmaceutické kompozice, které tyto sloučeniny obsahují jako účinné látky.



Bifenylylchinuklidiny, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice tyto sloučeniny obsahující



Oblast techniky

Vynález se týká heterocyklických sloučenin, které jsou užitečné při inhibici skvalen syntetázy, způsobů jejich přípravy a farmaceutických kompozic, které tyto heterocyklické sloučeniny obsahují. Vynález se rovněž týká způsobu použití těchto heterocyklických sloučenin v rámci nemocí a stavů, u kterých je žádoucí inhibice skvalen syntetázy, například při léčení nemocí a stavů, jakými jsou hypercholesterolemie a ateroskleróza.

Dosavadní stav techniky

V odborné a patentové literatuře je popsáno několik odlišných skupin sloučenin, které jsou schopné snižovat hladinu cholesterolu v krevní plasmě. Tak například byla pro snížení hladiny cholesterolu v krevní plasmě navržena činidla, která inhibují enzym HMG CoA reduktázu, který má základní význam pro produkci cholesterolu. Příkladem této skupiny sloučenin je inhibitor HMG CoA reduktázy známý jako lovastatin, který je popsán v patentu US 4 231 938. Dalšími činidly, která byla navržena pro snížení hladiny cholesterolu v krevním séru, jsou činidla, jejichž účinek spočívá v převádění do komplexu žlučových kyselin v intestinálním systému a která jsou tudíž označována jako "sekvestrační činidla žlučových kyselin". Předpokládá se, že tato činidla odlučují žlučové kyseliny v intestinálním traktu. To má za následek snížení hladiny žlučových kyselin cirkulujících v enterohepatickém systému, což podporuje náhradu těchto odloučených žlučových kyselin novými žlučovými kyselinami syntetizovanými z cholesterolu v játrech a tato syntéza má tudíž mezi ji-

nými za následek snížení hladiny cirkulujícího krevního cholesterolu.

Skvalen syntetáza (známá v oboru také jako skvalen syntáza) je mikrosomální enzym, který katalyzuje první stupeň biosyntézy cholesterolu. Dvě molekuly farnesylpyrofosfátu (FPP) se kondenzují v přítomnosti redukované formy nikotinamidadenindinukleotidfosfátu (NADPH) za vzniku skvalenu. Inhibice tohoto stupně by měla ponechat nebráněný biosyntetický mechanismus vedoucí k ubichinonu, dolicholu a isopentenyl-t-RNA. Je známo, že zvýšená hladina cholesterolu je hlavním rizikovým faktorem ischemického kardiovaskulárního onemocnění. A proto činidlo, které inhibuje skvalen syntetázu, bude užitečné při léčení nemocí nebo stavů, u kterých je žádoucí dosáhnout snížení hladiny cholesterolu, například při léčení hypercholesterolemie a aterosklerózy.

Dlouho byla koncepce inhibitorů skvalen syntetázy soustředěna na přípravu analogů farnesylpyrofosfátu (FPP) a tudíž na sloučeniny, které obsahují fosforové skupiny. Tak například příprava inhibitorů skvalen syntetázy obsahujících fosfor je popsána ve zveřejněné evropské patentové přihlášce 409 181. Příprava isoprenoid(fosfinylmethyl)fosfonátů jako inhibitorů skvalen syntetázy je popsána Biller-em a kol. v J.Med.Chem., 1988, 31, 1869.

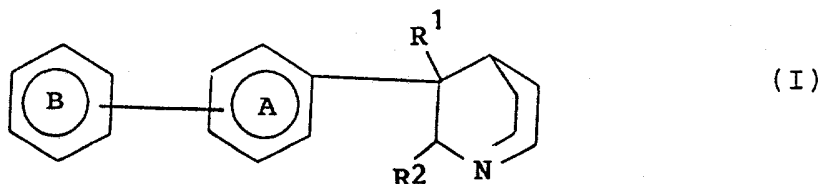
V EP 412 797 byly popsány některé chinuklidinové deriváty, které stimulují centrální muskarinové acetylcholinové receptory. Chinuklidinové deriváty, které inhibují absorpci cholinu jsou popsány G.H.Sterling-em a kol. v J.Pharm.Sci., (1991), 80(8), 785-789.

Podstata vynálezu

Vynález je založen na zjištění, že některé heterocyklické sloučeniny jsou inhibitory skvalen syntetázy a že jsou tudíž užitečné při léčení nemocí a stavů, u kterých je žádoucí dosáhnout inhibice skvalen syntetázy.

Předmětem vynálezu je použití bifenylylchinuklidinové slou-

čeeniny obecného vzorce I



ve kterém

R^1 znamená atom vodíku nebo hydroxy-skupinu,

R^2 znamená atom vodíku nebo

R^1 a R^2 jsou spojeny dohromady tak, že CR^1-CR^2 znamená dvojnou vazbu, a

jeden nebo oba kruhy A a B mohou být případně nesubstituované nebo nezávisle substituované jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, karboxylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylaminovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, N-alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylthio-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfinylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsa-

huje 1 až 6 uhlíkových atomů a halogenalkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léku pro léčení nemoci nebo stavu, u kterých je žádoucí inhibice skvalen syntetázy.

Sloučeniny podle vynálezu jsou inhibitory skvalen syntetázy a mají tudíž schopnost inhibovat biosyntézu cholesterolu. Sloučeniny podle vynálezu budou tedy užitečné při léčení nemocí a stavů, u kterých je žádoucí inhibice skvalen syntetázy, například těch nemocí a stavů, u kterých je žádoucí snížení hladiny cholesterolu v krevní plasmě. Sloučeniny podle vynálezu budou zejména užitečné při léčení hypercholesterolemie a/nebo ischemických onemocnění sdružených s ateromatosní vaskulární degenerací, jakým je ateroskleróza. Sloučeniny podle vynálezu budou rovněž užitečné při léčení fungálních infekcí.

Předmětem vynálezu je tudíž také způsob inhibice skvalen syntetázy u teplokrevných živočichů, jakým je člověk, kteří toto léčení potřebují, jehož podstata spočívá v tom, že se uvedenému živočichu podá účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, jehož obecné substituenty byly vymezeny výše, nebo její farmaceuticky přijatelné soli. Vynález se zejména týká způsobu inhibice biosyntézy cholesterolu a obzvláště způsobu léčení hypercholesterolemie a ateromatosní vaskulární degenerace (jakou je ateroskleróza).

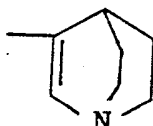
Předmětem vynálezu je tudíž také použití sloučeniny obecného vzorce I, jehož obecné substituenty byly vymezeny výše, nebo její farmaceuticky přijatelné soli, pro výrobu léčiva pro léčení nemocí nebo stavů, u kterých je žádoucí snížení hladiny cholesterolu v krevní plasmě (jakými jsou hypercholesterolemie a ateroskleróza).

Je samozřejmé, že když sloučeniny obecného vzorce I obsahují chirální centrum, mohou sloučeniny podle vynálezu existovat a být izolovány v opticky aktivní nebo racemické formě.

Vynález takto zahrnuje libovolnou opticky aktivní nebo racemickou formu sloučeniny obecného vzorce I, která má příznivý farmakologický účinek spočívající v inhibici skvalen syntetázy. Syntéza uvedených opticky aktivních forem může být provedena standardními postupy organické chemie, například štěpením racemické formy, syntézou z opticky aktivních výchozích látek nebo asymetrickou syntézou.

Rovněž je samozřejmé, že generické výrazy jako "alkylová skupina" zahrnují jak alkylové skupiny s přímým řetězcem, tak i alkylové skupiny s rozvětveným řetězcem, jako například jak butylovou skupinu, tak i terc.butylovou skupinu. Je-li však použit specifický výraz, například "butylová skupina", potom je tímto označením míněna pouze butylová skupina s přímým řetězcem nebo "normální" butylová skupina, zatímco rozvětvená varianta této skupiny musí být označena jako "terc.butylová skupina".

Je zřejmé, že když R^1 a R^2 jsou spojené tak, že CR^1-CR^2 znamená dvojnou vazbu, bude heterocyklický kruh v obecném vzorci I obsahovat 2,3-dehydrochinuklidinový zbytek obecného vzorce Ia



(Ia)

Specifickým významem pro alkylový substituent, který může být přítomen na kruhu A nebo kruhu B, je například alkylová skupina obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, jakou je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupina nebo sek.butylová skupina.

Specifickým významem alkoxylového substituentu, který může být přítomen na kruhu A nebo kruhu B, je například alkoxy-

lová skupina obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, jakou je methoxylová skupina, ethoxylová skupina, propoxylová skupina, isopropoxylová skupina nebo butoxylová skupina.

Specifickým významem pro alkylaminový substituent, který může být přítomen na kruhu A nebo kruhu B, je například alkylaminová skupina, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 4 uhlíkové atomy, jakou je methylaminová skupina, ethylaminová skupina, propylaminová skupina nebo butylaminová skupina.

Specifickým významem pro dialkylaminový substituent, který může být přítomen na kruhu A nebo na kruhu B, je například dimethylaminová skupina, diethylaminová skupina, methylpropylaminová skupina nebo dipropylaminová skupina.

Specifickým významem pro alkylkarbamoylový substituent, který může být přítomen na kruhu A nebo kruhu B, je například N-methylkarbamoylová skupina, N-ethylkarbamoylová skupina nebo N-propylkarbamoylová skupina.

Specifickým významem pro dialkylkarbamoylový substituent, který může být přítomen na kruhu A nebo kruhu B, je například N,N-dimethylkarbamoylová skupina nebo N,N-diethylkarbamoylová skupina.

Specifickým významem pro alkoxykarbonylový substituent, který může být přítomen na kruhu A nebo kruhu B, je například methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina nebo propoxykarbonylová skupina.

Specifickým významem pro alkylthio-substituent, který může být přítomen na kruhu A nebo kruhu B, je například methylthio-skupina, ethylthio-skupina, propylthio-skupina, isopropylthio-skupina nebo butylthio-skupina.

Specifickým významem pro alkylsulfinylový substituent, který může být přítomen na kruhu A nebo kruhu B, je například methylsulfinylová skupina, ethylsulfinylová skupina, propylsul-

finilová skupina nebo butylsulfonylová skupina.

Specifickým významem pro alkylsulfonylový substituent, který může být přítomen na kruhu A nebo kruhu B, je například methylsulfonylová skupina, ethylsulfonylová skupina, propylsulfonylová skupina, isopropylsulfonylová skupina nebo butylsulfonylová skupina.

Specifickým významem pro halogenový substituent, který může být přítomen na kruhu A nebo kruhu B, je například atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu.

Specifickým významem pro halogenalkylový substituent, který může být přítomen na kruhu A nebo kruhu B, je například substituent, který obsahuje jednu, dvě nebo tři halogenové skupiny, zvolené z množiny zahrnující atom fluoru, atom chloru a atom bromu, přičemž alkylová skupina je zvolena z množiny zahrnující methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, butylovou skupinu, isobutylovou skupinu nebo sek.butylovou skupinu. Specifický význam pro halogenalkylový substituent zahrnuje například trifluormethylovou skupinu.

Kruh B může být připojen ke kruhu A tak, že kruh B se nachází v poloze ortho, meta nebo para vzhledem k heterocyklické skupině. Kruh A může takto obsahovat 1,2-fenylenový zbytek, 1,3-fenylenový zbytek nebo 1,4-fenylénový zbytek (případně substituovaný výše uvedeným způsobem).

Obvykle je například výhodné, aby se kruh B nacházel v poloze meta nebo para vzhledem k heterocyklické skupině, zejména v poloze para vzhledem k heterocyklické skupině. Obvykle je tudíž výhodné, když kruh A obsahuje 1,3-fenylenový zbytek nebo 1,4-fenylenový zbytek, zejména 1,4-fenylenový zbytek (případně substituovaný výše uvedeným způsobem).

Obvykle je výhodné, když například R^1 znamená hydroxyskupinu a R^2 znamená atom vodíku.

Obvykle je například výhodné, kdy jeden nebo druhý kruh A nebo B je nezávisle nesubstituován nebo substituován jedním nebo několika substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, hydroxy-skupinu, nitro-skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylthio-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfinylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, a halogenalkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů.

Obvykle je výhodné, když kruh A a kruh B mohou být nesubstituované nebo mohou nést celkem až tři substituenty. Tak například kruh A může být nesubstituován a kruh B může nést až tři substituenty. Nebo kruh A může nést jeden substituent a kruh B může nést až dva substituenty.

Specifičtější významem pro kruh A je případ, kdy je nesubstituován. Specifičtější významem pro kruh B je fenylová skupina, která nese substituent v poloze 4 zvolený z výše definovaných substituentů.

Specifické významy pro kruh A například zahrnují nesubstituovaný 1,4-fenylenový zbytek. Specifické významy pro kruh B zahrnují například fenylovou skupinu, halogenfenylovou skupinu (jakou je 4-fluorfenylová skupina), alkoxyfenylovou skupinu (jakou je 4-ethoxyfenylová skupina) a hydroxyfenylovou skupinu (jakou je 4-hydroxyfenylová skupina).

V rámci jednoho provedení vynálezu R^1 a R^2 oba znamenají atom vodíku a jeden nebo oba kruhy A a B mohou být případně nesubstituované nebo nezávisle substituované jedním nebo několika substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, karboxylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylaminovou skupinu, ve

které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, dialkylamonivou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, N-alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylthio-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfinylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů a halogenalkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů.

Specifické a výhodné významy jednotlivých případných substituentů kruhů A a B jsou významy, které již byly uvedeny výše. Jak již bylo výše uvedeno, je obvykle výhodné, když se kruh B nachází v poloze meta nebo para (zejména v poloze para) vzhledem k heterocyklickému zbytku. Je tedy výhodné, když kruh A obsahuje 1,3-fenylenový nebo 1,4-fenylenový zbytek, zejména 1,4-fenylenový zbytek (případně substituovaný výše uvedeným způsobem).

V rámci druhého provedení vynálezu R^1 znamená hydroxy-skupinu, R^2 znamená atom vodíku, přičemž jeden nebo oba kruhy A a B mohou být případně nesubstituované nebo nezávisle substituované jedním nebo několika substituenty z množiny zahrnující atom halogenu, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, karboxylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylaminovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, N-alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylthio-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových

atomů, alkylsulfinylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů a halogenalkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů.

Specifické a výhodné významy jednotlivých případných substituentů kruhů A a B jsou významy, které již byly uvedeny výše. Jak již bylo uvedeno výše, je obvykle výhodné, když se kruh B nachází v poloze meta nebo para (zejména v poloze para) vzhledem k heterocyklickému zbytku. Je tudíž obvykle výhodné, když kruh A obsahuje 1,3-fenylenový nebo 1,4-fenylenový zbytek, zejména 1,4-fenylenový zbytek (případně substituovaný výše uvedeným způsobem).

V rámci dalšího provedení vynálezu R^1 a R^2 jsou spojené tak, že CR^1-CR^2 znamená dvojnou vazbu a jeden nebo oba kruhy A a B mohou být případně nesubstituované nebo nezávisle substituované jedním nebo několika substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, karboxylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylaminovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, N-alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylthio-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfinylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, a halogenalkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů.

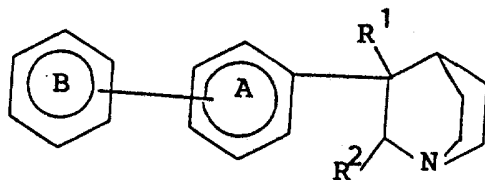
Specifické a výhodné významy jednotlivých případných sub-

stituentů kruhů A a B jsou významy, které již byly uvedeny výše. Jak již bylo uvedeno výše, je obvykle výhodné, když se kruh B nachází v poloze meta nebo para (zejména v poloze para) vzhledem k heterocyklickému zbytku. Je tedy obvykle výhodné, když kruh A obsahuje 1,3-fenylenevý nebo 1,4-fenylenevý zbytek, zejména 1,4-fenylenevý zbytek (případně substituovaný výše uvedeným způsobem).

V rámci dalšího provedení vynálezu R^1 znamená hydroxyskupinu, R^2 znamená atom vodíku, kruh A znamená 1,4-fenylenevý zbytek a jeden nebo oba kruhy A a B mohou být případně nesubstituované nebo nezávisle substituované jedním nebo několika substituenty z množiny zahrnující atom halogenu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, karboxylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylaminovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, N-alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylthio-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfinylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů a halogenalkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů.

Mnohé ze sloučenin podle vynálezu jsou novými sloučeninami a tyto sloučeniny tvoří další předmět vynálezu.

Předmětem vynálezu je takto také sloučenina obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R¹ znamená atom vodíku nebo hydroxy-skupinu,

R² znamená atom vodíku nebo

R¹ a R² jsou spojené dohromady tak, že CR¹-CR² znamená dvojnou vazbu, přičemž

kruh B může být případně nesubstituován nebo substituován jedním nebo několika substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, karboxylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylaminovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, N-alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxykarbamoylovou skupinu, ve které alkoxylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylthio-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfinylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů a halogenalkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, a

kruh A může být případně nesubstituován nebo substituován jedním nebo několika substituenty nezávisle zvolenými z množiny

zahrnující aminovou skupinu, nitro-skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylthio-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfinylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů a alkylsulfonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, přičemž do rozsahu obecného vzorce I nespadá sloučenina, ve které R^1 znamená hydroxy-skupinu, R^2 znamená atom vodíku, kruh A znamená 1,4-fenylenový zbytek a oba kruhy A a B jsou nesubstituované, a její farmaceuticky přijatelné soli.

Specifické a výhodné významy zahrnují příslušné významy, které již byly uvedeny výše.

Tak například v jednom provedení vynálezu R^1 a R^2 oba znamenají atom vodíku a kruhy A a B mají výše uvedené významy. Ve druhém provedení vynálezu R^1 znamená hydroxy-skupinu a R^2 znamená atom vodíku, přičemž kruhy A a B mají výše uvedené významy. V dalším provedení vynálezu R^1 a R^2 jsou spojené dohromady tak, že CR^1-CR^2 znamená dvojnou vazbu a kruhy A a B mají výše uvedené významy.

Obvykle je například výhodné, když se kruh B nachází v poloze meta nebo para (zejména v poloze para) vzhledem k heterocyklickému zbytku.

Je obvykle například výhodné, když R^1 znamená hydroxy-skupinu a R^2 znamená atom vodíku.

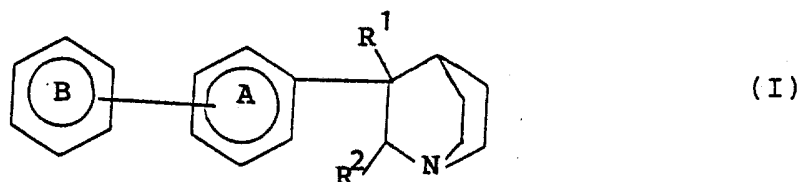
Ve specifickém provedení vynálezu R^1 znamená hydroxy-skupinu, R^2 znamená atom vodíku, kruh A znamená 1,4-fenylenový zbytek a kruhy A a B jsou případně substituované výše uvedeným způsobem.

Specifišnější významy kruhu A zahrnují například případ, kdy kruh A je nesubstituován nebo substituován jedním nebo několika substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující nitro-skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových

atomů, alkylthio-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfinylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů a alkylsulfonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů.

Obvykle je například výhodné, když kruh A je nesubstituován.

V rámci dalšího provedení vynálezu je předmětem vynálezu sloučenina obecného vzorce I



ve kterém

R^1 znamená atom vodíku nebo hydroxy-skupinu,

R^2 znamená atom vodíku nebo

R^1 a R^2 jsou spojené dohromady tak, že CR^1-CR^2 znamená dvojnou vazbu,

kruh B může být případně nesubstituován nebo substituován jedním nebo několika substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, karboxylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylaminovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, N-alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinu, ve které každý alkylový

zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylthio-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfinylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů a alkylsulfonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, a

kruh A je nesubstituován.

Obzvláště zajímavé sloučeniny podle vynálezu zahrnují sloučeniny, které jsou popsány v dále uvedených příkladech (a jejich farmaceuticky přijatelné soli) a tyto sloučeniny tvoří další předmět vynálezu.

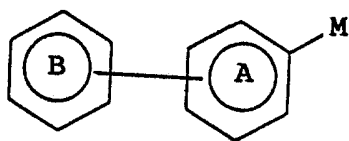
Vhodná farmaceuticky přijatelná sůl podle vynálezu zahrnuje adiční soli s kyselinou, odvozené od anorganické nebo organické kyseliny, která poskytuje farmaceuticky přijatelný aniont. Příklady solí podle vynálezu tudíž zahrnují adiční soli s kyselinou odvozené od kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny dusičné, kyseliny sírové, kyseliny fosforečné, kyseliny trifluorooctové, kyseliny citronové, kyseliny vinné, kyseliny jantarové, kyseliny maleinové, kyseliny fumarové nebo kyseliny octové. Kromě toho vhodné farmaceuticky přijatelné soli zahrnují (v případě, že sloučenina obecného vzorce I je dostatečně kyselá, například když sloučenina obecného vzorce I nese kyselý substituent, jakým je karboxylová skupina) soli vytvořené s bází, která poskytuje farmaceuticky přijatelný kationt. Vhodné báze zahrnují sůl alkalického kovu (jakou je sodná nebo draselná sůl), sůl kovu alkalických zemin (jakou je vápenatá nebo hořečnatá sůl), amonná sůl nebo sůl s organickou bází, která poskytuje fyziologicky přijatelný kation, jakou je sůl s methyloaminem, dimethyloaminem, triethyloaminem, piperidinem nebo morfolinem.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být získány již známými standardními postupy organické chemie, které se používají pro přípravu strukturně podobných sloučenin. Tyto postupy přípravy sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí představují další předmět vynálezu a jsou ilustrovány

následujícími výhodnými postupy, ve kterých jednotlivé generické skupiny, například R^1 a R^2 , mají některé z výše uvedených významů a ve kterých kruhy A a B mohou být nesubstituované nebo substituované výše uvedeným způsobem.

Předmětem vynálezu je tudíž také způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, jehož podstata spočívá v tom, že se

a) v případě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená hydroxy-skupinu a R^2 znamená atom vodíku, uvede v reakci sloučenina obecného vzorce II



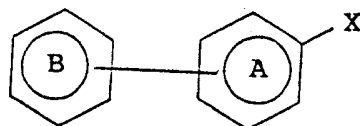
(II)

ve kterém M znamená atom kovu nebo jeho derivát, s 3-chinuklidinonem.

Při této reakci se s 3-chinuklidinonem uvede v reakci organokovová sloučenina obecného vzorce II. Vhodné významy obecného substituentu M zahrnují například hořčík a lithium. V případě, že M znamená hořčík, je výhodné, když je přítomen ve formě derivátu, jakým je skupina MgX , ve které X znamená atom halogenu, jakým je atom jodu nebo atom bromu, takže sloučenina obecného vzorce II je Grignardovým činidlem. Tato reakce se obvykle provádí v inertním rozpouštědle, jakým je bezvodý diethylether nebo tetrahydrofuran, přičemž reakční směs se v průběhu alespoň části reakční doby chladí. Reakce může být například provedena při teplotě nižší než $0^{\circ}C$, jakou je teplota mezi $0^{\circ}C$ a $-78^{\circ}C$.

Sloučeniny obecného vzorce II mohou být připraveny ze

sloučenin obecného vzorce IIa

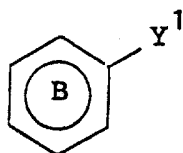


(IIa)

ve kterém X znamená atom halogenu, jakým je atom jodu nebo atom bromu. Sloučenina obecného vzorce IIa může být přímo uvedena v reakci s kovem M. Například v případě hořčíku může být Grignardovo činidlo obecného vzorce II připraveno reakcí sloučeniny obecného vzorce IIa (ve kterém X znamená atom bromu nebo atom jodu) s hořčíkovými třískami známým způsobem. Požadované Grignardovo činidlo může být také připraveno transmetalací reakcí, například reakcí sloučeniny obecného vzorce IIa s jiným Grignardovým činidlem, jakým je EtMgBr. V případě, že M znamená lithium, může být sloučenina obecného vzorce IIa uvedena v reakci s lithiem v inertním rozpouštědle, jakým je ether, nebo s derivátem lithia, jakým je alkyllithiový derivát. Obvykle je výhodné použít alkyllithiový derivát, přičemž výhodným alkyllithiovým derivátem je sek.butyllithium. Vhodná rozpouštědla, použitá při přípravě sloučenin obecného vzorce II, zahrnují inertní rozpouštědla, jakými jsou diethylether a tetrahydrofuran. Reakce se vhodně provádí tak, že se reakční směs alespoň v průběhu části reakční doby chladí na teplotu nižší než 0 °C.

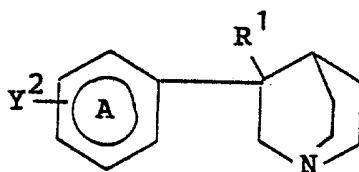
Sloučeniny obecného vzorce IIa jsou buď známými sloučeninami nebo mohou být připraveny známými postupy organické chemie. Mohou být například připraveny kopulací dvou vhodně substitovaných fenylových kruhů za použití známých postupů, například postupů, které jsou analogické s postupy popsány v dále uvedených odstavcích b) nebo c).

b) V případě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku nebo hydroxy-skupinu a R^2 znamená atom vodíku, se uveďe v reakci sloučenina obecného vzorce III



(III)

se sloučeninou obecného vzorce IV



(IV)

kde jeden z Y^1 a Y^2 znamená atom halogenu nebo trifluormethansulfonyloxy-skupinu a druhý z Y^1 a Y^2 znamená atom kovu nebo atom kovu mající vhodné ligandy, v přítomnosti katalyzátoru. Vhodnými významy obecných substituentů Y^1 nebo Y^2 v případě, že znamenají atom halogenu, jsou například atom chloru, atom bromu a atom jodu (zejména atom bromu nebo atom jodu).

Vhodnými významy atomu kovu jsou například měď a lithium. Vhodnými významy atomu kovu majícího vhodné ligandy jsou například významy, které obsahují cín, bor, křemík, zirkon, hliník, hořčík nebo rtuť. Vhodné ligandy zahrnují například alkylové skupiny (jakými jsou methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina nebo butylová skupina), atom halogenu (jakým je

atom fluoru, atom bromu nebo atom jodu) a hydroxy-skupinu. Specifické ligandy zahrnují například v případě cínu tři substituenty nezávisle zvolené z množiny zahrnující alkylové skupiny obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů (jakými jsou methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina nebo butylová skupina), v případě křemíku substituent zvolený z množiny zahrnující methylovou skupinu a atom fluoru společně se dvěma atomy fluoru, v případě zirkonu halogenovou skupinu (jakou je atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu) a dva cyklopentadienylové radikály, v případě hliníku dvě skupiny nezávisle zvolené z množiny zahrnující alkylové skupiny obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů (jakými jsou methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina nebo butylová skupina), v případě rtuti jediná skupina zvolená z množiny zahrnující atomy halogenu (jakými jsou atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu), trifluoracetyloxy-skupinu a acetyloxy-skupinu, v případě hořčíku halogenová skupina (jakou je atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu) a v případě boru dvě skupiny nezávisle zvolené z množiny zahrnující hydroxy-skupinu, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy (jakou je methoxylová skupina nebo ethoxylová skupina) a alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů (jakou je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina nebo butylová skupina). V případě boru mohou uvedené skupiny společně s atomem boru, ke kterému jsou vázány, tvořit boroxinový kruh.

Vhodné katalyzátory například zahrnují katalyzátory na bázi paladia(0), dvojmocného paladia, niklu(0) a dvojmocného niklu, případně použité v přítomnosti iniciátoru radikálů a případně v přítomnosti chloridu lithnatého. V případě, že kovem je křemík, potom je případně přítomen zdroj fluoridového iontu (například halogenid alkalického kovu, jakým je fluorid sodný nebo fluorid draselný nebo tetraalkylamoniumfluorid, jakým je tetramethylamonium fluorid nebo tetrabutylamoniumfluorid).

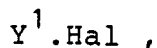
Obzvláště vhodnými odštěpitelnými skupinami jsou skupiny $-\text{Sn}(\text{Bu})_3$ a $-\text{B}(\text{OH})_2$.

Použitelné katalyzátory například zahrnují tetrakis(trifenylfosfit)nikl(0), bis(trifenylfosfin)nikl(II)chlorid, chlorid nikelnatý, chlorid paladnatý, bis(trifenylfosfin)paladium(II)-chlorid, bis(trifenylfosfin)fenylpaladiumjodid a tetrakis(trifenylfosfin)paladium(0).

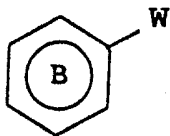
Vhodným iniciátorem radikálů je například azo(bisisobutyronitril).

Reakce se obvykle provádí v přítomnosti vhodného rozpouštědla nebo ředidla, například v přítomnosti uhlovodíku, jakým je toluen nebo xylen, nebo etheru, jakým je dioxan nebo tetrahydrofuran, při teplotě například 20 až 150 °C. Tato reakce se rovněž výhodně provádí v přítomnosti iniciátoru radikálů.

Sloučeniny obecného vzorce III jsou buď známými sloučeninami nebo mohou být získané postupy, které jsou analogické s postupy pro přípravu strukturně podobných sloučenin nebo reakcí sloučeniny obecného vzorce



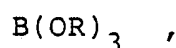
ve kterém Y^1 znamená atom kovu (který byl definován výše) a Hal znamená halogenovou skupinu, jakou je atom chloru, atom bromu nebo atom jodu, s Grignardovým činidlem nebo fenyllithiovou sloučeninou odvozenou za použití standardních postupů od sloučeniny obecného vzorce IIIa



(IIIa)

ve kterém je fenylový kruh případně substituován způsobem, který byl výše definován pro kruh B, a W znamená halogenovou skupinu,

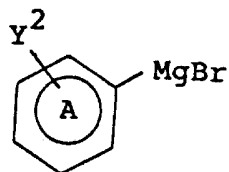
jakou je atom chloru, atom bromu nebo atom jodu. Reakce se obvykle provádí v rozpouštědle, jakým je tetrahydrofuran nebo ether nebo jejich směs, při teplotě -78°C až 25°C . V případě, kdy skupina, která obsahuje atom boru mající ligandy zvolené z množiny zahrnující alkoxylovou skupinu a hydroxy-skupinu, mohou být sloučeniny obecného vzorce III rovněž připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce



ve kterém R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, s Grignardovým činidlem nebo fenyllithiovou sloučeninou odvozenou za použití standardních postupů od sloučeniny obecného vzorce IIIa, ve kterém je fenylový kruh případně substituován, způsobem, který byl definován výše pro kruh B, a W znamená halogenovou skupinu, jakou je atom chloru, atom bromu nebo atom jodu. Tato reakce se obvykle provádí v rozpouštědle, jakým je tetrahydrofuran nebo ether nebo jejich směs, při teplotě -78°C až 25°C . Sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém jsou ligandy, připojené k boru, tvořeny alkoxylovými skupinami, mohou být konvertovány za použití standardních postupů na sloučeniny, ve kterých jsou tyto ligandy tvořeny hydroxy-skupinami. Boroxinové deriváty mohou být připraveny z posledně uvedených sloučenin dehydratací za použití standardních postupů.

Sloučeniny obecného vzorce IIIa jsou buď známými sloučeninami nebo mohou být získány standardními postupy organické chemie.

Sloučeniny obecného vzorce IV jsou buď známými sloučeninami (například z EP 412 797) nebo mohou být připraveny za použití standardních postupů organické chemie. Sloučeniny obecného vzorce IV mohou být například připraveny ze sloučenin obecného vzorce IVa



(IVa)

a 3-chnuklidinonu způsobem, který je analogický se způsobem přípravy sloučenin obecného vzorce I, uvedeným výše v odstavci a). Získaná hydroxy-skupina může být odstraněna hydrogenolýzou nebo dehydratací za vzniku dvojné vazby, která může být redukována, například katalytickou hydrogenací. Může být výhodné provést Grignardovu reakci se skupinou X, která neinterferuje s Grignardovou reakcí a která může být po proběhnutí Grignardovy reakce převedena na atom halogenu.

c) V případě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku nebo hydroxy-skupinu a R^2 znamená atom vodíku, se uvede v reakci sloučenina obecného vzorce IV, ve kterém Y^2 znamená halogenovou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce IIIa, ve kterém W znamená halogenovou skupinu, v přítomnosti katalyzátoru.

Vhodnými významy obecných substituentů W a Y^2 v obecných vzorcích IIIa a IV jsou atom chloru, atom bromu a atom jodu.

Vhodné katalyzátory zahrnují měď, měděný bronz nebo oxid mědnatý nebo komplexy přechodových kovů, jakými jsou komplexy, které již byly uvedeny výše v odstavci b). Obzvláště vhodným katalyzátorem je například měď, měděný bronz nebo oxid mědnatý. Kopulování sloučeniny obecného vzorce IV a sloučeniny obecného vzorce IIIa za použití katalyzátoru je známé jako Ullmannova reakce.

Vhodné kopulační podmínky zahrnují zahřívání sloučenin obecného vzorce IV a IIIa s měděným katalyzátorem při teplotě až asi 225 °C. Vhodně může být reakce provedena v přítomnosti písku.

Uvedená reakce může být rovněž provedena v přítomnosti rozpouštědla, jakým je chinolin nebo dimethylformamid a v tomto případě se reakce provádí za zahřívání, výhodně na teplotu varu pod zpětným chladičem.

d) V případě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 oba znamenají atom vodíku, se provede redukce sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jsou R^1 a R^2 spojené dohromady tak, že CR^1-CR^2 znamená dvojnou vazbu.

Tato redukce může být provedena například katalytickou hydrogenací nebo reakcí s vhodným redukčním činidlem.

Vhodné reakční podmínky zahrnují například katalytickou hydrogenaci za použití katalyzátoru, který obsahuje vzácný kov. Použitelné katalyzátory zahrnují paladium, platinu a nikl (zejména v jemně rozdružené formě známé jako Raneyův nikl) a katalyzátory, ve kterých je vzácný kov uspořádán na inertním nosiči, jakým je uhlík. Specifickým příkladem katalyzátoru na nosiči je paladium na uhlí. Redukce se obvykle provádí v rozpouštědle, jakým je například alkohol, jako ethanol, při okolní teplotě nebo při teplotě blízké okolní teplotě a případně pod tlakem.

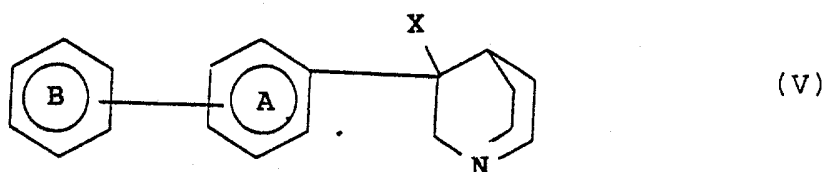
Další vhodné reakční podmínky zahrnují například redukcí boranem nebo diboranem. Tato reakce se obvykle provádí v inertním rozpouštědle, jakým je například tetrahydrofuran nebo methyl-terc.butylether, například při teplotě 0 až 60 °C. Může být výhodné chladit reakční směs na teplotu nižší než je okolní teplota (například na teplotu asi 0 °C) v průběhu redukce. Vytvořený boran může být hydrolyzován působením organické kyseliny, jakou je kyselina octová, přičemž tato hydrolýza může být provedena při teplotě 0 až 60 °C a může být urychlena zahříváním (například zahříváním na teplotu varu reakční směsi pod zpětným chladičem).

e) V případě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 jsou spojené dohromady tak, že CR^1-CR^2 znamená dvojnou vazbu, se

provede dehydratace sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená hydroxy-skupinu.

Tato dehydratace může být provedena za použití kyseliny, jakou je kyselina sírová (například koncentrovaná kyselina sírová) nebo kyselina p-toluensulfonová. Reakce se s výhodou provádí za zahřívání, přičemž se vhodně použije inertní rozpouštědlo. Tak například uvedená reakce může být provedena za použití kyseliny sírové při teplotě asi 70 až 130 °C nebo za použití kyseliny p-toluensulfonové v uhlovodíkovém rozpouštědle, jakým je například toluen nebo xylen, při okolní teplotě až teplotě varu pod zpětným chladičem a výhodně při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Uvedená dehydratace může být také provedena za použití kyseliny trifluoroctové v inertním rozpouštědle, jakým je dichlormethan (při okolní teplotě až teplotě varu pod zpětným chladičem).

f) V případě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 jsou spojené dohromady tak, že CR^1-CR^2 znamená dvojnou vazbu, se na sloučeninu obecného vzorce V



ve kterém X znamená odštěpitelnou skupinu, působí báží.

Vhodné významy obecného substituentu X například zahrnují atom halogenu, jakým je atom chloru, atom bromu nebo atom jodu, nebo methylsulfonyloxy-skupinu nebo toluensulfonyloxy-skupinu.

Vhodné báze zahrnují hydroxid (například hydroxid draselný nebo hydroxid sodný) a alkoxidy (například terc.butoxid draselný nebo ethoxid sodný).

Uvedená reakce se vhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla, jakým je například alkohol (jako ethanol) nebo aprotické rozpouštědlo, jakým je dimethylformamid nebo N-methylpyrrolidon.

Reakce může být provedena při okolní teplotě nebo při zvýšené teplotě, jakou je teplota mezi okolní teplotou a teplotou varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Sloučeniny obecného vzorce V mohou být připraveny ze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená hydroxy-skupinu. Znamená-li například X atom halogenu, může být sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená hydroxy-skupinu, uvedena v reakci s příslušným halogenidem fosforu (například chlorid fosforečný, bromid fosforitý nebo jodid fosforitý). Znamená-li X atom chloru, provede se reakce s thionylchloridem. Sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená hydroxy-skupinu, může být uvedena v reakci s mesylchloridem za vzniku sloučeniny, ve které X znamená methylsulfonyloxy-skupinu, a s tosylchloridem k získání X, který znamená toluensulfonyloxy-skupinu.

g) V případě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 oba znamenají atom vodíku, se provede dehydroxylace sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená hydroxy-skupinu.

Vhodnými reakčními podmínkami jsou podmínky, uvedené u příležitosti katalytické hydrogenace popsané ve výše uvedeném odstavci d).

Uvedená reakce může být rovněž provedena za použití například kyseliny trifluoroctové a Et_3SiH , vhodně při teplotě mezi okolní teplotou a teplotou varu reakční směsi pod zpětným chladičem (například při teplotě asi 50 °C).

Je třeba uvést, že při některých z výše uvedených reakcí

může být nezbytné nebo žádoucí chránit některou nebo některé z citlivých skupin sloučenin. V případě, že je takováto ochrana nezbytná nebo žádoucí, potom lze k jejímu uskutečnění použít libovolný známý způsob ochrany. Jestliže tedy reakční složky obsahují skupiny, jakými jsou aminová skupina, karboxylová skupina nebo hydroxy-skupina, může být žádoucí chránit tyto skupiny při některých z výše uvedených reakcí. Vhodné ochranné skupiny hydroxy-funkce zahrnují například silylové skupiny, jakými jsou trimethylsilylová skupina nebo terc.butylsilylová skupina, tetrahydropyranylová skupina a esterifikující skupiny, jakými jsou methyl- nebo ethylesterové skupiny. Vhodné ochranné skupiny aminových funkcí zahrnují benzyloxykarbonylovou skupinu a terc.butoxykarbonylovou skupinu. Karboxylové skupiny mohou být chráněné v redukované formě, jakou je forma odpovídající chráněné alkoholové funkce, která může být následně oxidována k získání karboxylové skupiny. Uvedené ochranné skupiny mohou být odstraněny v libovolném vhodném stupni syntézy za použití známých konvenčních postupů.

Rovněž je třeba uvést, že některé z případných substituentů ve sloučeninách podle vynálezu mohou být zavedeny standardními reakcemi aromatické substituce nebo vytvořeny konvenční modifikací funkčních skupin a to buď před nebo bezprostředně po výše definovaných postupech a tyto mechanismy rovněž spadají do rozsahu vynálezu. Takové reakce a modifikace například zahrnují zavedení substituentu pomocí aromatické substituční reakce, redukci substituentů, alkylaci substituentů a oxidaci substituentů. Reakční složky a reakční podmínky takových postupů jsou velmi dobře známy. Specifické příklady aromatických substitučních reakcí zahrnují zavedení nitro-skupiny za použití koncentrované kyseliny dusičné, zavedení acylové skupiny za použití například acylhalogenidu a Lewisovy kyseliny (jakou je chlorid hlinitý) za podmínek Friedel-Craftsovy reakce, zavedení alkylové skupiny za použití alkylhalogenidu a Lewisovy kyseliny (jakou je chlorid hlinitý) za podmínek Friedel-Craftsovy reakce a zavedení halogenové skupiny. Specifické příklady uvedených modifikací zahrnují redukci nitro-skupiny na aminovou skupinu například

katalytickou hydrogenací za použití niklového katalyzátoru nebo působením železa v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové za zahřívání a oxidaci alkylthio-skupiny na alkylsulfinylovou skupinu nebo alkylsulfonylovou skupinu.

V případě, že je žádoucí připravit farmaceuticky přijatelnou sůl sloučeniny obecného vzorce I, potom může být tato sůl získána například reakcí uvedené sloučeniny s příslušnou kyselinou (která poskytuje fyziologicky přijatelný aniont) nebo s bází (která poskytuje fyziologicky přijatelný kationt) anebo jiným konvenčním způsobem přípravy solí.

Jak již bylo uvedeno výše, jsou sloučeniny obecného vzorce I (a jejich farmaceuticky přijatelné soli) inhibitory enzymu skvalen syntetázy. Sloučeniny podle vynálezu takto inhibují biosyntézu cholesterolu tím, že inhibují produkci skvalenu.

Příznivé farmakologické vlastnosti sloučenin podle vynálezu mohou být demonstrovány za použití jedné nebo několika následujících metod.

a) Inhibice skvalen syntetázy

Při tomto testu se vyhodnocuje schopnost testované sloučeniny inhibovat tvorbu skvalenu z radioaktivního substrátu (tritiovaný farnesylpyrofosfát).

Testovaná sloučenina se inkubuje v koncentraci 25 mikromolů ve 200 μ l pufovaného roztoku obsahujícího fosforečnan draselný (50 mM), chlorid hořečnatý (4,95 mM), fluorid draselný (9,9 mM), NADPH (0,9 mM) a mikrosomální protein krysích jater (20 μ g). Mikrosomy krysích jater se připraví postupem popsáním ve zveřejněné evropské patentové přihlášce 324 421 a přechovávají před použitím za účelem tohoto testu v kapalném dusíku. Testové zkumavky se v průběhu inkubace udržují při teplotě 37 °C.

Reakce se zahájí přidáním substrátu (1- 3 H/-farnesylpyrofosfát) ve finální koncentraci 20 μ M a přeruší po 15 minutách

přidáním 50 μ l 4% hydroxidu draselného. Reakční produkty se oddělí od nezreagovaného substrátu za použití C-18 oktadecylového sloupce 1ccBond (Analytichem Int product No.617101). Vodná frakce se eluuje 250 μ l 0,1M hydroxidu draselného. Skvalen se potom eluuje 1,0 ml 10% ethylacetátu v hexanu, načež se stanoví míra radioaktivity. Rozdíl v míře radioaktivity v přítomnosti a v nepřítomnosti testované sloučeniny je použit pro stanovení stupně inhibice. Jestliže je stupeň inhibice při koncentraci 25 mikromolů vyšší než asi 70 %, potom se obvykle opětovně testuje při koncentraci 25 a 2,5 mikromolu. Hodnota IC_{50} (koncentrace, která má za následek 50% inhibici produkce skvalenu) testované sloučeniny může být stanovena testováním sloučeniny při několika, například pěti koncentracích stanovených z výsledků při uvedených dvou koncentracích. IC_{50} může být potom určena z grafu závislosti procentické inhibice na koncentraci testované sloučeniny.

Obecně sloučeniny obecného vzorce I vykazují významnou inhibici produkce skvalenu při výše uvedeném testu v koncentračním rozmezí asi 0,001 až 25 μ M.

Pro ilustraci lze uvést, že schopnost inhibovat skvalen syntetázu sloučeniny obecného vzorce I popsané v příkladu 3 odpovídá IC_{50} 6×10^7 M.

b) Test na akutní syntézu cholesterolu u krys

Při tomto akutním testu in vivo u krys se vyhodnocuje hepatická syntéza cholesterolu z exogenně podaného 14 C-acetátu.

Krysí samičky (tělesná hmotnost 35 až 55 g) se asi dva týdny před testem přechovávají za reverzních světelných podmínek (červené světlo od 2.00 do 14.00 hodin). V průběhu této časové periody je pokusným zvířatům umožněn volný přístup k potravě a pitné vodě. Před započítáním testu by pokusná zvířata měla vážit 125 až 150 g.

Testované sloučeniny mohou být podávány perorálně ve formě

roztoku nebo suspenze v 0,5% polysorbátu nebo intraperitoneálním nebo intravenózním podáním. Kontrolní skupině pokusných zvířat se podá pouze samotné vehikulum. Po jedné hodině se krysám intraperitoneálně injikuje 25 μ Ci /2-¹⁴C/-acetátu (NEN DUPONT, specifická aktivita 45-60 mCi/mmol NEC-085H nebo AMERSHAM, specifická aktivita 50-60 mCi/mmol CFA 14) v 0,25 ml fyziologického roztoku (100 μ Ci/ml). Po další hodině se krysy anestetizují halothanem, načež se jim z abdominální duté žíly odeberou vzorky krve.

1 ml plasmy se lyofilizuje a potom zmýdelní ve 2 ml ethanolového roztoku hydroxidu draselného (1 díl 33% KOH, 9 dílů ethanolu) při 75 °C po dobu 2 hodin. Po přidání stejného množství vody se nezmýdelnitelné lipidy extrahují dvěma 5 ml objemy hexanu. Hexanové extrakty se odpaří k suchu a získané zbytky se rozpustí v ethanolu za účelem stanovení cholesterolové specifické radioaktivity. Hodnoty ED₅₀ mohou být stanoveny standardním postupem.

Obecně vykazují sloučeniny obecného vzorce I účinnost při výše uvedeném testu v rozmezí asi 0,1 až 100 mg/kg.

Pro ilustraci lze uvést, že sloučenina popsaná v příkladu 6 má hodnotu ED₅₀ 8 mg/kg.

U sloučenin obecného vzorce I nebyla pozorována akutní toxicita ani v případě, kdy byly podávány v množství rovnajícím se několiknásobku jejich minimální inhibiční dávky nebo koncentrace.

Jak již bylo uvedeno, jsou sloučeniny podle vynálezu inhibitory skvalen syntetázy a mají tudíž schopnost inhibovat biosyntézu cholesterolu. Sloučeniny podle vynálezu budou takto užitečné při léčení nemocí nebo stavů, u kterých je žádoucí inhibice skvalen syntetázy, například nemocí a stavů, u kterých je žádoucí snížení hladiny cholesterolu v krevní plasmě. Sloučeniny podle vynálezu budou zejména užitečné při léčení hypercholesterolemie a/nebo ischemických onemocnění sdružených s aterosklerotickou vaskulární degenerací, jakou je ateroskleróza.

V případě použití při léčení nemocí nebo stavů, u kterých je žádoucí inhibice biosyntézy cholesterolu, například v případě použití při léčení hypercholesterolemie nebo aterosklerózy, se předpokládá, že sloučenina obecného vzorce I (nebo její farmaceuticky přijatelná sůl) bude podávána perorálně, intravenózně nebo jinou lékařsky přijatelnou cestou tak, aby bylo dosaženo přijetí dávky v obecném rozmezí například 0,01 až 10 mg na kilogram tělesné hmotnosti. Je však samozřejmé, že přesná podávaná dávka bude nezbytně záviset na charakteru a vážnosti onemocnění, věku a pohlaví pacienta, který má být léčen a na způsobu podání.

Sloučeniny podle vynálezu (nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli) budou obvykle podávány ve formě farmaceutické kompozice, to znamená společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem, přičemž taková farmaceutická kompozice představuje další předmět vynálezu.

Farmaceutická kompozice podle vynálezu může mít různé dávkovací formy. Může být například ve formě tablet, kapslí, roztoků nebo suspenzí pro perorální podání, ve formě čípku pro rektální podání, ve formě sterilního roztoku nebo suspenze pro parenterální podání, jakým je intravenózní nebo intramuskulární injekce.

Tato farmaceutická kompozice může být získána konvenčními postupy, při kterých se používají farmaceuticky přijatelná ředidla nebo nosiče, které jsou velmi dobře známy ve farmaceutickém průmyslu. Tablety a kapsle pro perorální podání mohou být vhodně opatřeny povlakem, jakým je enterický povlak (například na bázi acetátftalátu celulózy) a to za účelem snížení na minimum rozpouštění účinné látky obecného vzorce I (nebo její farmaceuticky přijatelné soli) v žaludku nebo za účelem zamaskování nepříjemné chuti.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být případně podávány společně (nebo následně) s jedním nebo několika dalšími farmakologickými činidly, o kterých je známo, že jsou užitečné při léčení kardiovaskulárních onemocnění, například společně s činidly,

jakými jsou inhibitory HMG-CoA reduktázy, sekvestrační činidla žlučových kyselin, další hypocholesterolemická činidla, jakými jsou fibráty, například gemfibrozil, a účinné látky pro léčení koronárních srdečních onemocnění, jakými jsou beta-blokační činidla, ACE-inhibitory a/nebo antagonisté vápníku.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být rovněž užitečná jako antifungální činidla a vynález tudíž rovněž zahrnuje způsob léčení fungálních infekcí, jehož podstata spočívá v tom, že se teplokrevnému živočichu, jakým je například člověk, který toto léčení potřebuje, podá účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli. V rámci tohoto použití mohou být sloučeniny podle vynálezu vedle již výše zmíněných formulací přizpůsobeny pro topické použití a takováto formulace pro topické použití představuje další předmět vynálezu. Tyto kompozice mohou mít rozličné formy, například formu krémů nebo lotionů.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí příkladů jeho konkrétního provedení, které mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků.

V těchto příkladech, pokud není výslovně uvedeno jinak :

- a) odpařování se provádí ve vakuové rotační odparce,
- b) operace se provádí při okolní teplotě, tj. při teplotě v teplotním rozmezí od 18 do 26 °C,
- c) výtěžky jsou uvedeny pouze pro ilustraci a nepředstavují vždy maximálně dosažitelné výtěžky, kterých by se dosáhlo optimalizací jednotlivých operací,
- d) nukleární magnetickorezonanční spektra jsou normálně stanovena při 200 MHz v rozpouštědle tvořeném deuterovaným dimethylsulfoxidem za použití tetramethylsilanu (TMS) jako interního standardu a jsou vyjádřena jako chemické posuny (hodnoty delta) v ppm vzhledem k TMS za použití konvenčních zkratk pro označení hlavních píků: s = singlet, m = multiplet, t = triplet, šir. = široký, d = dublet,

- e) všechny finální produkty jsou charakterizovány mikroanalýzou, nukleárním magnetickorezonančním spektrem a/nebo hmotovým spektrem a
- f) pro individuální skupiny a rekrystalizační rozpouštědla jsou použity konvenční zkratky, jako například:
Me = methyl, Et = ethyl, Pr = propyl, Pr^i = isopropyl, Bu = butyl, Bu^i = isobutyl, Ph = fenyl, EtOAc = ethylacetát, Et_2O = diethylether, MeCN = acetonitril, MeOH = methanol, EtOH = ethanol, Pr^iOH = 2-propanol, H_2O = voda.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

K roztoku 4-brombifenyly (25 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (240 ml) se za míchání a pod atmosférou argonu po kapkách přidá při teplotě -78°C roztok sek.butyllithia v cyklohexanu (100 ml, 1,3 M). Získaná směs se míchá po dobu 5 minut, načež se k ní v průběhu 20 minut přidává roztok 3-chinuklidinu (12 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (100 ml). V míchání se pokračuje při teplotě -78°C po dobu 30 minut, načež se reakční směs ponechá ohřát na okolní teplotu v průběhu 30 minut. Za udržování reakční teploty pod 10°C se přidá 2M kyselina chlorovodíková (225 ml). Vodná vrstva se oddělí a promyje diethyletherem (2 x 300 ml), načež se k ní přidá přebytek roztoku hydroxidu sodného (hustota $1,35\text{ g/cm}^3$) k dosažení pH 14. Směs se potom extrahuje ethylacetátem zahřátým na teplotu 50°C a ethylacetátová fáze se oddělí, vysuší nad síranem sodným a odpaří k získání bezbarvého pevného produktu, který se ponechá vykrytalizovat z ethylacetátu, přičemž se získá 3-(bifenyl-4-yl)-3-hydroxychinuklidin.

Výtěžek: 11,0 g,

teplota tání: $165-166^\circ\text{C}$,

mikroanalýza:

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}$ 0,1 H_2O	C(%)	H(%)	N(%)
nalezeno	81,1	7,5	5,2
vypočteno	81,1	7,5	5,0,

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(CDCl₃/CD₃CO₂D)

1,7-1,9(3H,m),
2,5(1H,m),
2,5-2,7(1H,m),
3,2-3,5(4H,m),
3,7(1H,dd),
4,0(1H,dd) a
7,3-7,7(9H,m),

hmotové spektrum:

m/z 279 (M⁺).

Příklad 2

K míchaným hořčíkovým třískám (1,18 g) se přidá roztok 4-brombifenyly (11,8 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (60 ml) a brom (3 kapky) a získaná směs se potom zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 70 minut. K této směsi se potom při teplotě 10 °C po kapkách přidá roztok 3-chinuklidinu (3,65 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (25 ml) a reakční směs se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 90 minut. Ke směsi se po kapkách přidá vodný roztok chloridu amonného (14 g v 56 ml vody) a směs se extrahuje diethyletherem. Etherový extrakt se vysuší nad síranem sodným a odpaří k suchu, přičemž se získá zbytek, který se ponechá vykrytalizovat z ethylacetátu, přičemž se získá 3-(bifenyl-4-yl)-3-hydroxychinuklidin ve formě bezbarvého pevného produktu.

Výtěžek: 1,4 g,

teplota tání: 180-182 °C,

mikroanalýza:

C₁₉H₂₁NO

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	81,8	7,5	5,0
nalezeno	81,7	7,5	5,0.

Tento produkt je identický s produktem z příkladu 1 s výjimkou, že má polymorfní formu s vyšší teplotou tání.

Příklad 3

Za použití postupu, který je obdobný s postupem, popsaným v příkladu 1, s výjimkou spočívající v tom, že se jako výchozí látka použije 3-brombifenyl (namísto 4-brombifenyly), se získá 3-(bifenyl-3-yl)-3-hydroxychinuklidin.

Výtěžek: 33 %,

teplota tání: 165-166 °C,

mikroanalýza:

$C_{19}H_{21}NO \cdot 0,1 H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	81,1	7,5	5,0
nalezeno	81,1	7,5	5,2,

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

($CDCl_3/CD_3CO_2D$)

1,7-1,95(3H,m),
2,5-2,7(2H,m),
3,3-3,6(4H,m),
3,7(1H,dd),
4,1(1H,dd),
7,3-7,7(8H,m) a
7,8(1H,s),

hmotové spektrum:

m/z 280 (M+H).

Příklad 4

Kyselina p toluensulfonová (9,76 g) a 3-(bifenyl-4-yl)-3-hydroxychinuklidin (4,7 g) se zahřívají v toluenu (300 ml) na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin za použití Dean-Starkova odlučovače vody. Toluén se odpaří a získaný zbytek se rozpustí v 1M roztoku hydroxidu sodného (125 ml). Vodná směs se extrahuje ethylacetátem, ethylacetátový extrakt se oddělí, promyje solankou, vysuší nad síranem sodným a zahustí na objem 60 ml. Přidá se přebytek etheru nasyceného plynným chlorovodíkem, načež se vyloučený pevný produkt ponechá vykryštalizovat ze směsi methanolu a ethylacetátu, přičemž se získá bezbarvý pevný 3-(bi-

fenyl-4-yl)-2,3-dehydrochinuklidinhydrochlorid.

Výtěžek: 3,7 g,

teplota tání: 263-265 °C,

mikroanalýza:

$C_{19}H_{19}N \cdot HCl$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	76,6	6,8	4,7
nalezeno	76,2	6,6	4,7,

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(/CD ₃ / ₂ SO)	1,6-1,8(2H,m),
	1,95-2,15(2H,m),
	2,9-3,1(2H,m),
	3,5-3,7(3H,m),
	7,1(1H,d),
	7,3-7,5(3H,m) a
	7,6-7,8(6H,m),

hmotové spektrum:

m/z 262 (M+H).

Příklad 5

3-(Bifenyl-4-yl)-2,3-dehydrochinuklidinhydrochlorid (260 mg) v absolutním ethanolu (25 ml) se hydrogenuje za atmosférického tlaku po dobu 4 hodin v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru tvořeného 10% paladiem na uhlí. Katalyzátor se odstraní filtrací a alkohol se odpaří. Zbytek se ponechá vykrytalizovat ze směsi methanolu a ethylacetátu, přičemž se získá 3-(bifenyl-4-yl)chinuklidinhydrochlorid ve formě bezbarvého pevného produktu.

Výtěžek: 175 mg,

teplota tání: 248-249 °C,

mikroanalýza:

$C_{19}H_{21}N \cdot HCl \cdot 1,5 H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	69,8	7,7	4,3
nalezeno	69,8	7,8	4,3,

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(/CD₃/₂SO/CD₃CO₂D)

1,6-1,8(1H,m),
1,9-2,2(3H,m),
3,1-3,8(8H,m) a
7,3-7,7(9H,m),

hmotové spektrum:

m/z 264 (M+H).

Příklad 6

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1 s výjimkou spočívající v tom, že se jako výchozí látka použije 4-brom-4'-fluorbifenyl namísto 4-brombifenyly, se získá 3-/4'-fluorbifenyl-4-yl/-3-hydroxychinuklidin.

Výtěžek: 36 %,

teplota tání: 172-173 °C,

mikroanalýza:

C₁₉H₂₀F NO 0,25 H₂O

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	75,6	6,8	4,6
nalezeno	75,7	6,7	4,9,

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(/CD₃/₂SO):

1,2-1,5(3H,m),
1,9-2,0(1H,m),
2,1-2,2(1H,m),
2,6-3,4(6H,m),
5,1(1H,s),
7,2-7,3(2H,m),
7,6-7,7(2H,m),

hmotové spektrum:

m/z 298 (M+H).

Příklad 7

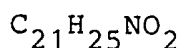
Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 1 s výjimkou spočívající v tom, že se jako výcho-

zí látka použije 4-brom-4'-ethoxybifenyl namísto 4-brombifenylu, se získá 3-/4'-ethoxybifenyl-4-yl/-3-hydroxychinuklidin.

Výtěžek: 55 %,

teplota tání: 199-200 °C,

mikroanalýza:



	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	78,0	7,8	4,3
nalezeno	77,7	7,9	4,4,

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(/CD₃/SO/CD₃COOD)

1,3-1,4(3H,t),
1,5-1,7(1H,m),
1,8-1,9(2H,m),
2,4-2,5(2H,s),
3,1-3,4(4H,m),
3,4-3,9(2H,dd),
4,0-4,1(2H,q),
7,0(2H,d),
7,5-7,7(6H,m),

hmotové spektrum:

m/z 324 (M+H).

4-Brom-4'-ethoxybifenyl, který je použit jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem.

K míchané suspenzi hydridu sodného (0,42 g 60% disperze v minerálním oleji) v dimethylformamidu (10 ml) se za udržování teploty reakční směsi pod 10 °C v průběhu 30 minut přidá 4-brom-4'-hydroxybifenyl (2,49 g). Reakční směs se potom míchá při teplotě nižší než 10 °C ještě 5 minut. V průběhu 10 minut se přidá ethyljodid (1,87 g) a v míchání se pokračuje při okolní teplotě po dobu 2 hodin. Ke směsi se potom přidá voda a směs se extrahuje diethyletherem (3 x 50 ml). Etherové extrakty se sloučí, promyjí 1M roztokem hydroxidu sodného (50 ml) a solankou (50 ml), vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří, přičemž se získá zbytek, který se ponechá vykrytalizovat z hexanu. Takto se získá 4-brom-4'-ethoxybifenyl ve formě bezbarvého pevného

produktu.

Výtěžek: 2,15 g,

teplota tání: 139 °C,

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(CDCl₃)

1,4(3H,t),

4,0-4,1(2H,q),

6,9(2H,d) a

7,35-7,55(6H,m).

Příklad 8

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 4 s výjimkou spočívající v tom, že se jako výchozí látka použije 3-(bifenyl-3-yl)-3-hydroxychinuklidin namísto 3-(bifenyl-4-yl)-3-hydroxychinuklidinu, se získá 3-(bifenyl-3-yl)-2,3-dehydrochinuklidinhydrochlorid.

Výtěžek: 84 %,

teplota tání: 244-245 °C,

mikroanalýza:

C₁₉H₁₉N.HCl 0,25 H₂O

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	75,5	6,8	4,6
nalezeno	75,6	6,6	4,8,

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(/CD₃/₂SO/CD₃COOD):

1,7-2,2(4H,m),

3,0-3,2(2H,m),

3,5-3,8(3H,m),

7,2-7,9(10H,m),

hmotové spektrum:

m/z 262(M+H).

Příklad 9

Za použití postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 5 s výjimkou spočívající v tom, že se jako výchozí látka použije 3-(bifenyl-3-yl)-2,3-dehydrochinuklidinhydrochlorid, se získá 3-(bifenyl-3-yl)chinuklidinhydrochlorid.

Výtěžek: 62 %,

teplota tání: 178-180 °C,

mikroanalýza:

$C_{19}H_{21}N \cdot HCl$ 0,75 H_2O

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	72,8	7,5	4,5
nalezeno	72,4	7,3	4,5,

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

($/CD_3/2SO/CD_3COOD$)	1,6-2,3(5H,m),
	3,2-3,8(7H,m),
	7,3-7,7(9H,m),

hmotové spektrum:

m/z 264 (M+H).

Příklad 10

K roztoku 4-brom-4'-(terc.butylldimethylsilyloxy)bifenylu (2,9 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml) se pod atmosférou argonu a při teplotě -78 °C za míchání po kapkách přidá roztok sek.butyllithia v cyklohexanu (7,4 ml, 1,3M). Směs se míchá po dobu 5 minut, načež se v průběhu 2 minut přidá roztok 3-chinuklidinu (0,9 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (12 ml). Reakční směs se míchá při teplotě -78 °C po dobu dalších 30 minut, načež se směs ponechá ohřát v průběhu dvou hodin na okolní teplotu. K reakční směsi se přidá vodný 2M roztok kyseliny chlorovodíkové (18 ml), přičemž se udržuje teplota reakční směsi pod 10 °C. Vodná vrstva se oddělí a promyje diethyletherem (2 x 20 ml), načež se přidá přebytek roztoku hydroxidu sodného (hustota 1,35 g/cm³) k dosažení pH 14. Směs se potom extrahuje teplým ethylacetátem (50 °C), ethylacetátová fáze se oddělí, vysuší nad síranem sodným a odpaří. Zbytek se rozpustí v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) a získaný roztok se přidá k roztoku tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu (1,6 ml, 1,0M). Směs se míchá při okolní teplotě po dobu 2 hodin. Tetrahydrofuran se odpaří, přidá se přebytek etheru nasyceného plynným chlorovodíkem, přičemž se vyloučí pevný produkt, který se nechá vykrytalizovat ze směsi methanolu a ethylacetátu, přičemž

se získá 3-(4'-hydroxybifenyl-4-yl)-3-hydroxychinuklidinhydrochlorid ve formě bezbarvého pevného produktu.

Výtěžek: 0,93 g,

teplota tání: 270-271 °C,

mikroanalýza:

$C_{19}H_{21}NO_2 \cdot HCl \cdot 0,66 H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	66,5	6,8	4,1
nalezeno	66,5	6,5	4,1,

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(/CD ₃ / ₂ SO)	1,4-1,6(1H,m),
	1,7-1,9(2H,m),
	2,3-2,4(2H,m),
	3,1-3,4(5H,m),
	3,8-3,9(1H,d),
	5,9(1H,s),
	6,9-7,5(4H,dd),
	7,6(4H,s),
	9,6(1H,s),

hmotové spektrum:

m/z 296 (+H).

4-Brom-4'-(terc.butyldimethylsilyloxy)bifenyl, který je použit jako výchozí látka, se připraví následujícím způsobem.

K míchanému roztoku 4-brom-4'-hydroxybifenylu (2,49 g) a imidazolu (1,63 g) v dimethylformamidu (15 ml) se za udržování teploty reakční směsi pod 10 °C přidá v průběhu 30 minut terc.butyldimethylsilylchlorid (1,8 g). Reakční směs se míchá při okolní teplotě po dobu 18 hodin. Přidá se diethylether (225 ml), ether se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (3 x 60 ml) a solankou (100 ml), vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří, přičemž se získá 4-brom-4'-(terc.butyldimethylsilyloxy)bifenyl.

Výtěžek: 3,2 g,

nukleární magnetickorezonanční spektrum:

(CDCl ₃)	0,2(6H,s),
	1,0(9H,s),

6,8-6,9(2H,d),
7,3-7,4(4H,m) a
7,45-7,55(2H,d).

Příklad 11

Racemická směs 3-(bifenyl-4-yl)-3-hydroxychinuklidinu se chromatograficky štěpí na chirálním sloupci OD za použití eluční soustavy tvořené směsí hexanu, 2-propanolu a triethylaminu v objemovém poměru 70:30:0,2, přičemž se získají separátní enantiomery, které se ponechají vykrytalizovat z 2-butanonu, přičemž se ve formě krystalických pevných produktů získají:

(+)-3-(bifenyl-4-yl)-3-hydroxychinuklidin,
teplota tání: 158-159 °C,
 $[\alpha]_D^{22} = +32,0^\circ$ (c = 3,4 mg/ml v methanolu) a
(-)-3-(bifenyl-4-yl)-3-hydroxychinuklidin,
teplota tání: 159-160 °C,
 $[\alpha]_D^{22} = -31,2^\circ$ (c = 3,3 mg/ml v methanolu).

Příklad 12

Za použití separačního postupu, který je analogický s postupem popsaným v příkladu 11 s výjimkou spočívající v tom, že se jako výchozí směs použije racemická směs 3-(bifenyl-4-yl)chinuklidinhydrochloridu namísto racemické směsi 3-(bifenyl-4-yl)-3-hydroxychinuklidinu, se získají:

(+)-3-(bifenyl-4-yl)chinuklidin,
teplota tání: 87-88 °C,
mikroanalýza:

$C_{19}H_{21}N \cdot 0,5 H_2O$

	C(%)	H(%)	N(%)
vypočteno	83,8	8,1	5,1
nalezeno	83,6	8,1	5,0,

$[\alpha]_D^{22} = +38,2^\circ$ (c = 3,3 mg/ml v methanolu) a
(-)-3-(bifenyl-4-yl)chinuklidin,
teplota tání: 85-86 °C,
 $[\alpha]_D^{22} = -30,4^\circ$ (c = 3,35 mg/ml v methanolu).

Příklad 13

Ilustrační farmaceutické dávkovací formy vhodné pro terapeutické nebo profylaktické použití sloučenin podle vynálezu zahrnují následující tabletové a kapslové formulace, které mohou být získány konvenčními postupy farmaceutického průmyslu a které jsou vhodné pro terapeutické nebo profylaktické použití v humánním lékařství.

<u>a) Tableta I</u>	<u>mg/tabletu</u>
Sloučenina Z^+	1,0
Laktóza	93,25
Natriumkroskarmelóza	4,0
Pasta kukuřičného škrobu (5% (hm./obj.)vodná pasta)	0,75
Stearát hořečnatý	1,0

<u>b) Tableta II</u>	<u>mg/tableta</u>
Sloučenina Z^+	50
Laktóza	223,75
Natriumkroskarmelóza	6,0
Kukuřičný škrob	15,0
Polyvinylpyrrolidon (5% (hm./obj.)vodná pasta)	2,25
Stearát hořečnatý	3,0.

<u>c) Tableta III</u>	<u>mg/tableta</u>
Sloučenina Z^+	100
Laktóza	182,75
Natriumkroskarmelóza	12,0
Pasta kukuřičného škrobu (5% (hm./obj.)vodná pasta)	2,25
Stearát hořečnatý	3,0

<u>d) Kapsle</u>	<u>mg/kapsle</u>
Sloučenina Z^+	10

Laktóza	488,5
Stearát hořečnatý	1,5

Poznámka

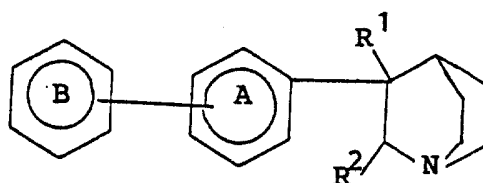
+) účinnou přísadou (sloučenina Z) je sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl, například sloučenina obecného vzorce I popsaná v některém z předcházejících příkladů.

Tablety a) až c) mohou být konvenčním způsobem opatřeny enterickým povlakem, například povlakem na bázi acetátftalátu celulózy.

P A T E N T O V É

N Á R O K Y

1. Použití bifenylylchinuklidinové sloučeniny obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R^1 znamená atom vodíku nebo hydroxy-skupinu,

R^2 znamená atom vodíku nebo

R^1 a R^2 jsou spojené dohromady tak, že CR^1-CR^2 znamená dvojnou vazbu a

jeden nebo oba kruhy A a B mohou být případně nesubstituované nebo nezávisle substituované jedním nebo několika substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, karboxylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylaminovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, N-alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, N,N-dialkylkarbamoylovou sku-

pinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkoxylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylthio-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfinylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů a halogenalkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léčiva pro léčení nemoci nebo stavu, u kterých je žádoucí inhibice skvalen syntetázy.

2. Použití podle nároku 1, v y z n a č e n é t í m , že R^1 znamená atom vodíku nebo hydroxy-skupinu, R^2 znamená atom vodíku nebo R^1 a R^2 jsou spojené dohromady tak, že CR^1-CR^2 znamená dvojnou vazbu a jeden nebo oba kruhy A a B mohou být případně nesubstituované nebo nezávisle substituované jedním nebo několika substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, karboxylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, sek.butylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, propoxylovou skupinu, isopropoxylovou skupinu, butoxylovou skupinu, methylaminovou skupinu, ethylaminovou skupinu, propylaminovou skupinu, butylaminovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, diethylaminovou skupinu, methylpropylaminovou skupinu, dipropylaminovou skupinu, N-methylkarbamoylovou skupinu, N-ethylkarbamoylovou skupinu, N-propylkarbamoylovou skupinu, N,N-dimethylkarbamoylovou skupinu, N,N-diethylkarbamoylovou skupinu, methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, propoxykarbonylovou skupinu, methylthio-skupinu, ethylthio-skupinu, propylthio-skupinu, isopropylthio-skupinu, butylthio-skupinu, methylsulfinylovou skupinu,

ethylsulfinylovou skupinu, propylsulfinylovou skupinu, isopropylsulfinylovou skupinu, butylsulfinylovou skupinu, methylsulfonylovou skupinu, ethylsulfonylovou skupinu, propylsulfonylovou skupinu, isopropylsulfonylovou skupinu, butylsulfonylovou skupinu nebo halogenalkylovou skupinu, která obsahuje methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, butylovou skupinu, isobutylovou skupinu nebo sek.butylovou skupinu mající jeden, dva nebo tři halogenové skupiny zvolené z množiny zahrnující atom fluoru, atom chloru a atom bromu.

3. Použití podle nároku 1 nebo 2, vyznačené tím, že kruh A obsahuje případně substituovaný 1,4-fenylenový zbytek.

4. Použití podle nároku 1, 2 nebo 3, vyznačené tím, že R^1 znamená hydroxy-skupinu a R^2 znamená atom vodíku.

5. Použití podle nároku 1, 2 nebo 3, vyznačené tím, že kruh A znamená 1,4-fenylenový zbytek a kruh B znamená fenyllovou skupinu, 4-hydroxyfenyllovou skupinu, 4-ethoxyfenyllovou skupinu nebo 4-fluorfenyllovou skupinu.

6. Použití podle nároku 1, vyznačené tím, že sloučenina je zvolena z množiny zahrnující:

3-(bifenyl-4-yl)-3-hydroxychinuklidin,
3-(bifenyl-3-yl)-3-hydroxychinuklidin,
3-(bifenyl-4-yl)-2,3-dehydrochinuklidin,
3-(bifenyl-3-yl)-2,3-dehydrochinuklidin,
3-(bifenyl-4-yl)chinuklidin,
3-(bifenyl-3-yl)chinuklidin,
3-(4'-fluorbifenyl-4-yl)-3-hydroxychinuklidin,
3-(4'-ethoxybifenyl-4-yl)-3-hydroxychinuklidin a
3-(4'-hydroxybifenyl-4-yl)-3-hydroxychinuklidin a
jejich farmaceuticky přijatelné soli.

7. Bifenylylchinuklidinová sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku nebo hydroxy-skupinu, R^2 znamená atom vodíku nebo R^1 a R^2 jsou spojené dohromady tak, že CR^1-CR^2 znamená dvojnou vazbu, kruh B může být případně nesubstituován nebo substituován jedním nebo několika substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, hydroxy-skupinu, aminovou skupinu, nitro-skupinu, kyano-skupinu, karboxylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylaminovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, dialkylaminovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, N-alkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, N,N-dialkylkarbamoylovou skupinu, ve které každý alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkoxykarbamoylovou skupinu, ve které alkoxylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylthio-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfinylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů a halogenalkylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, a kruh A může být případně nesubstituován nebo substituován jedním nebo několika substituenty nezávisle zvolenými z množiny zahrnující aminovou skupinu, nitro-skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylthio-skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, alkylsulfinylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů a alkylsulfonylovou skupinu, ve které alkylový zbytek obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl s výjimkou sloučeniny, ve které R^1 znamená hydroxy-skupinu, R^2 znamená atom vodíku, kruh A znamená 1,4-fenylenový zbytek a kruh A a B jsou oba nesubstituované, a její farmaceuticky přijatelné soli.

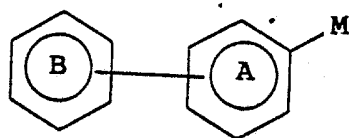
8. Sloučenina podle nároku 7 obecného vzorce I, ve kterém kruh A obsahuje 1,4-fenylenový zbytek.

9. Sloučenina podle nároku 7 nebo 8 obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená hydroxy-skupinu a R^2 znamená atom vodíku.

10. Sloučenina podle nároku 7 zvolená z množiny zahrnující
3-(bifenyl-3-yl)-3-hydroxychinuklidin,
3-(bifenyl-4-yl)-2,3-dehydrochinuklidin,
3-(bifenyl-3-yl)-2,3-dehydrochinuklidin,
3-(bifenyl-4-yl)chinuklidin,
3-(bifenyl-3-yl)chinuklidin,
3-(4'-fluorbifenyl-4-yl)-3-hydroxychinuklidin,
3-(4'-ethoxybifenyl-4-yl)-3-hydroxychinuklidin a
3-(4'-hydroxybifenyl-4-yl)-3-hydroxychinuklidin
a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

11. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 7, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje

a) v případě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená hydroxy-skupinu a R^2 znamená atom vodíku, reakci sloučeniny obecného vzorce II



(II)

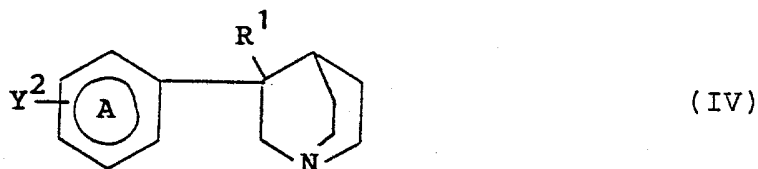
ve kterém M znamená atom kovu nebo jeho derivát, s 3-chinuklidinonem,

b) v případě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku nebo hydroxy-skupinu a R^2 znamená atom vodíku,

reakci sloučeniny obecného vzorce III



se sloučeninou obecného vzorce IV



kde jeden z Y^1 a Y^2 znamená atom halogenu nebo trifluormethan-sulfonyloxy-skupinu a druhý z Y^1 a Y^2 znamená atom kovu nebo atom kovu mající vhodné ligandy, v přítomnosti katalyzátoru,

c) v případě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku nebo hydroxy-skupinu a R^2 znamená atom vodíku, reakci sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém Y^2 znamená halogenovou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce IIIa

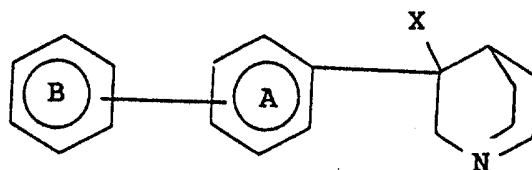


ve kterém W znamená halogenovou skupinu, v přítomnosti katalyzátoru,

d) v případě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 oba znamenají atom vodíku, redukci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 jsou spojené dohromady tak, že CR^1-CR^2 znamená dvojnou vazbu,

e) v případě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 jsou spojené dohromady tak, že CR^1-CR^2 znamená dvojnou vazbu, dehydrataci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená hydroxy-skupinu,

f) v případě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 jsou spojené dohromady tak, že CR^1-CR^2 znamená dvojnou vazbu, působení báze na sloučeninu obecného vzorce V



(V)

ve kterém X znamená odštěpitelnou skupinu, nebo

g) v případě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 oba znamenají atom vodíku, dehydroxylaci sloučeniny obecného vzorce I, ve které R^1 znamená hydroxy-skupinu,

příčemž jeden nebo oba kruhy A a B ve výchozích látkách mohou být případně nesubstituované nebo nezávisle substituované jedním nebo několika substituenty definovanými v nároku 7,

načež se v případě, kdy je žádoucí připravit farmaceuticky přijatelnou sůl sloučeniny obecného vzorce I, uvede sloučenina obecného vzorce I v reakci s kyselinou, která poskytuje fyziologicky přijatelný aniont, nebo s bází, která poskytuje fyziologicky

přijatelný kationt.

12. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 7 až 10 společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičem.

Zastupuje :

Vzorec pro anotaci (I)

